

# DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

1<sup>re</sup> PUBLICATION

- (22) Date de dépôt ..... 30 novembre 1972, à 16 h 26 mn.  
(41) Date de la mise à la disposition du  
public de la demande ..... B.O.P.I. — «Listes» n. 28 du 13-7-1973.
- (51) Classification internationale (Int. Cl.) A 61 k 27/00/C 07 d 51/00.
- (71) Déposant : Société dite : TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., résidant au Japon.
- (73) Titulaire : *Idem* (71)
- (74) Mandataire : Alain Casalonga, 8, avenue Percier, 75008 Paris.
- (54) Nouveaux dérivés d'adénosine et leur préparation.
- (72) Invention de :
- (33) (32) (31) Priorité conventionnelle : Demandes de brevets déposées au Japon le 1<sup>er</sup> décembre 1971,  
n. 97.431/1971 et le 24 janvier 1972, n. 8.885/1972 au nom de la demanderesse.

La présente invention est relative à des dérivés d'adénosine nouveaux et utiles et à un procédé de préparation de ces composés.

On sait que la 2-méthoxyadénosine a une action hypotensive ainsi qu'une action de dilatation des coronaires. Cependant, ce composé ne peut pas être employé cliniquement en raison de sa faible efficacité dans ces actions et de sa décomposition rapide dans le sang.

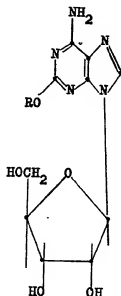
La demanderesse a réussi à préparer de nouveaux dérivés d'adénosine de formule

10

15

20

25



(I)

dans laquelle R est un groupe alkyle inférieur n'ayant pas moins de 2 atomes de carbone, un groupe polyméthylène  $\omega$ -substitué de formule  $R'O(CH_2)_n$  - où R' est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur ou phényle et n est un nombre entier compris entre 2 et 6, ou bien un groupe phényle qui peut être substitué par un groupe alkyle inférieur, un groupe alcoxy inférieur ou un atome d'halogène, et d'autres recherches effectuées sur ces composés I ont révélé de façon inattendue qu'ils présentent des actions pharmacologiques excellentes telles qu'une action de dilatation des coronaires et une action hypotensive fortes et prolongées.

Ainsi, la présente invention a pour objet de nouveaux dérivés d'adénosine I et leurs sels pharmaceutiquement acceptables, qui ont une action de dilatation des coronaires ainsi qu'une action hypotensive fortes et de longue durée, ainsi qu'une composition

pharmaceutique comprenant un ou plusieurs de ces composés. La présente invention vise également un procédé de préparation des dérivés d'adénosine I nouveaux et utiles et de leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Dans la formule I, le groupe alkyle inférieur n'ayant pas moins de 2 atomes de carbone peut être à chaîne droite ou ramifiée et saturé ou insaturé, et peut avantageusement contenir jusqu'à 6 atomes de carbone comme, par exemple, les groupes éthyle, n-propyle, isopropyle, allyle, n-butyle, isobutyle, crotyle, n-pentyle et n-hexyle.

La partie polyméthylénique du groupe polyméthylène  $\omega$ -substitué représenté par la formule  $R'O(CH_2)_n$  - peut être un groupe éthylène, triméthylène, tétraméthylène, pentaméthylène ou hexaméthylène. Dans cette formule, R' est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur ou un groupe phényle. Le groupe alkyle inférieur représentant R' peut être à chaîne droite ou ramifiée et saturé ou insaturé et peut contenir avantageusement jusqu'à 7 atomes de carbone ; il peut être par exemple un groupe méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, allyle, n-pentyle ou n-hexyle. Comme exemples typiques de groupes polyméthylène  $\omega$ -substitués, on peut citer les groupes  $\beta$ -hydroxyéthyle,  $\beta$ -méthoxyéthyle,  $\beta$ -éthoxyéthyle,  $\beta$ -isopropoxyéthyle,  $\beta$ -allyloxyéthyle,  $\beta$ -n-butoxyéthyle,  $\beta$ -n-heptyloxyéthyle,  $\beta$ -phénoxyéthyle,  $\gamma$ -hydroxypropyle,  $\gamma$ -éthoxy-n-propyle,  $\gamma$ -n-butoxy-n-propyle,  $\gamma$ -phénoxy-n-propyle,  $\delta$ -hydroxy-n-butyle,  $\delta$ -méthoxy-n-butyle,  $\delta$ -n-butoxy-n-butyle,  $\epsilon$ -hydroxy-n-pentyle,  $\epsilon$ -méthoxy-n-propyle,  $\epsilon$ -n-propoxy-n-propyle,  $\zeta$ -hydroxy-n-hexyle,  $\zeta$ -méthoxy-n-hexyle,  $\zeta$ -éthoxy-n-hexyle, etc...

Le groupe phényle représentant R dans la formule I peut être substitué par un groupe alkyle inférieur, un groupe alcoxy inférieur ou un atome d'halogène. Le groupe alkyle inférieur cité comme substituant peut être à chaîne droite ou ramifiée et saturé ou insaturé, et peut avantageusement contenir jusqu'à 7 atomes de carbone ; il peut être par exemple l'un des groupes cités plus haut à titre d'exemples de groupes alkyle inférieurs pour R'. Le groupe alcoxy inférieur peut avantageusement comporter jusqu'à 7 atomes de carbone comme les groupes méthoxy, éthoxy, n-propoxy, isopropoxy, allyloxy, n-butoxy et n-heptyloxy. L'atome d'halogène peut être un atome de chlore, de brome, d'iode ou de fluor. Le groupe phényle peut comporter un ou plusieurs de ces substituants en position quelconque du noyau benzénique. Des exemples de groupes

phényle portant un ou plusieurs de ces substituants sont les groupes m-tolyle, p-éthylphényle, p-n-butylphényle, p-méthoxyphényle, p-n-propoxyphényle, o-chlorophényle, o-bromophényle, o-fluorophényle, m,m'-dichlorophényle, p-éthyl-o-chlorophényle, etc.

- 5 Les dérivés d'adénosine de formule I peuvent être préparés par exemple par réaction d'une 2-halogénoadénosine avec un composé de formule

ROH

(II)

10

dans laquelle R a la signification indiquée précédemment, en présence d'une base.

- La 2-halogénoadénosine est un composé connu et peut être préparée facilement, par exemple, par le procédé décrit dans  
15 "Journal of Heterocyclic Chemistry", 1, pages 213-214. Comme 2-halogénoadénosine, on emploie le plus souvent la 2-chloroadénosine ou la 2-bromoadénosine.

- Comme base, on peut utiliser avantageusement une base minérale telle qu'un hydroxyde de métal alcalin ou alcalino-terreux (par  
20 exemple l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, l'hydroxyde de lithium, l'hydroxyde de calcium et l'hydroxyde de baryum) ou un métal alcalin lui-même (par exemple sodium métallique ou potassium métallique). Ainsi, dans la description et les revendications de la présente invention, le terme "base minérale" comprend les  
25 métaux alcalins.

- Lorsqu'on emploie un métal alcalin, il est préférable de dissoudre le métal alcalin dans le composé de formule II, qui est un alcool ou un phénol, et de faire réagir l'alcoxyde ou le phénoxyde résultant sur la 2-halogénoadénosine. Dans ce cas, il est  
30 avantageux de dissoudre, pour 1 mole de 2-halogénoadénosine, environ 1 à 10 moles, plus avantageusement environ 5 à 7 moles, d'un métal alcalin dans un large excès (par exemple environ 10 à 300 moles) du composé II et de faire réagir la solution résultante sur la 2-halogénoadénosine. L'excès de composé II joue aussi le rôle de  
35 solvant mais, si on le désire, on peut employer un solvant organique tel que le dioxane, le diméthylsulfoxyde ou un mélange de ces composés.

- Lorsqu'on utilise un hydroxyde de métal alcalin ou de métal alcalino-terreux, il est préférable de dissoudre également l'hydroxyde  
40 à l'état solide dans le composé II et de faire réagir la solution

résultante sur l'halogénocadénosine. Dans ce cas, il est également avantageux de dissoudre, pour 1 mole de 2-halogénocadénosine, environ 1 à 10 moles, plus avantageusement environ 5 à 7 moles, de l'hydroxyde dans un large excès (par exemple environ 10 à 300 moles) du composé II.

La réaction susmentionnée a lieu facilement à une température comprise entre environ 50° et 200°C, notamment entre environ 100° et 130°C. Pour cette réaction, des conditions anhydres ne sont pas nécessairement requises, et la réaction a lieu même en présence d'une faible quantité, par exemple pouvant aller jusqu'à une quantité équimolaire par rapport à la 2-halogénocadénosine, d'eau dans le système réactionnel.

Dans cette réaction, l'atome d'halogène de la 2-halogénocadénosine est remplacé par le groupe RO- provenant du composé II pour former le dérivé d'adénosine de formule I. Les dérivés d'adénosine I ainsi obtenus peuvent être facilement séparés du mélange réactionnel et purifiés par des moyens connus tels que l'extraction, la recristallisation, la chromatographie, etc... Les dérivés d'adénosine I peuvent être transformés en leurs sels pharmaceutiquement acceptables par des moyens usuels. Des exemples typiques de sels pharmaceutiquement acceptables sont les sels d'acide minéraux tels que les chlorhydrates, les sulfates, etc...

Lorsqu'on utilise un composé de formule II dans laquelle R désigne un groupe alkyle inférieur n'ayant pas moins de 2 atomes de carbone, on observe une tendance à l'obtention d'une 2-alcoxyadénosine oligomère comme produit secondaire. Dans ce cas, le composé recherché I peut être facilement séparé de la 2-alcoxyadénosine oligomère par des moyens de séparation usuels tels que la précipitation en solution aqueuse ou la chromatographie (par exemple chromatographie sur colonne de gel de silice).

Les nouveaux dérivés d'adénosine I et leurs sels pharmaceutiquement acceptables se caractérisent par une action de dilatation des coronaires ainsi que par une action hypotensive fortes et de longue durée, et peuvent être utilisés comme agents de dilatation des coronaires et/ou hypotenseurs pour les mammifères.

L'action de dilatation des coronaires de composés illustratifs de la présente invention est démontrée par l'essai indiqué ci-dessous à titre d'exemple.

Essai démontrant l'action de dilatation des coronaires

Des chiens bâtards des deux sexes, pesant de 7 à 10 kg, sont anesthésiés avec du pentobarbital de sodium (administration intraveineuse à raison de 30 mg/kg). On les place dans des conditions de respiration artificielle de l'air ambiant et on leur ouvre la poitrine au niveau du cinquième espace intercostal gauche. Après injection d'héparine (1000 unités/kg par voie intraveineuse), on ligature la partie proximale de la branche circonflexe de l'artère coronaire gauche et on insère immédiatement dans le segment distal une canule en polyéthylène pour y introduire par perfusion le sang provenant de l'artère carotide gauche et traversant un débitmètre électrique. On injecte chaque composé d'essai dans l'artère coronaire ou la veine fémorale des animaux sous forme d'une solution à 0,1 mg/ml dans l'eau ou dans un mélange d'eau et de polyéthylène glycol à raison de 10 µg par animal pour l'injection intracoronarienne ou de 10 µg/kg pour l'injection intraveineuse. L'augmentation du débit coronarien après l'injection est mesurée pour chaque composé d'essai et le pourcentage d'augmentation du débit coronarien dans chaque période indiquée dans les tableaux 1 et 2 ci-dessous est calculé d'après l'équation suivante :

(Débit coronarien maximum dans la période indiquée -)  
débit coronarien avant l'injection

---

Débit coronarien avant l'injection  $\times 100 =$

Pourcentage d'augmentation du débit coronarien.

Les résultats sont résumés dans les tableaux 1 et 2 ci-dessous.

TABLEAU 1 - (Injection intracoronarienne)

	Composé d'essai	% d'augmentation du débit coronarien		
		0-0,5 mn après l'injection	0,5-1 mn après l'injection	1-2 mn après l'injection
5	2-méthoxyadénosine	137,4	35,7	12,8
	2-n-propoxyadénosine	227,8	175,3	143,1
	2-n-butoxyadénosine	260,0	133,9	107,8
10	2-n-pentyloxyadénosine	192,5	90,0	60,0
	2-allyloxyadénosine	175,8	89,2	59,4
	2-crotyloxyadénosine	138,5	69,2	46,2
	2-( $\beta$ -hydroxyéthoxy)-adénosine	261,3	141,1	83,7
15	2-( $\beta$ -méthoxyéthoxy)-adénosine	237,4	62,8	32,6
	2-( $\beta$ -éthoxyéthoxy)-adénosine	245,3	105,7	72,4
20	2-phénoxyadénosine	186,0	60,3	39,4

TABLEAU 2 - (Injection intraveineuse)

	Composé d'essai	% d'augmentation du débit coronarien		
		0-1 mn après l'injection	1-2 mn après l'injection	2-3 mn après l'injection
25	2-méthoxyadénosine	0	0	0
	2-éthoxyadénosine	81,7	63,3	37,5
	2-n-propoxyadénosine	133,2	156,7	95,9
	2-n-butoxyadénosine	102,8	49,6	49,8
30	2-n-pentyloxyadénosine	100,0	64,7	23,5
	2-( $\beta$ -hydroxyéthoxy)-adénosine	143,6	66,2	35,4
	2-( $\beta$ -éthoxyéthoxy)-adénosine	105,8	81,4	50,9
35	2-( $\beta$ -n-butoxyéthoxy)-adénosine	60,0	20,0	20,0
	2-phénoxyadénosine	51,4	17,4	7,2
40	2-(m-méthylphénoxy)-adénosine	61,4	18,5	7,7

Les dérivés d'adénosine I et leurs sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être administrés seuls ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables. Ils peuvent être administrés sous forme de poudres, de comprimés, de solutions ou d'émulsions pour l'administration orale, ou sous forme de liquide injectable.

Les compositions pharmaceutiques contenant un ou plusieurs des composés de l'invention peuvent être préparées par les procédés usuels de préparation des poudres, des capsules, des comprimés, des pilules, des injections, etc... Le choix des excipients peut être déterminé d'après le mode d'administration, la solubilité des dérivés d'adénosine I, etc...

La dose des composés de la présente invention peut être choisie selon le mode d'administration, l'espèce de mammifère et le but de l'administration. Par exemple, lorsque les composés de l'invention sont administrés oralement à un adulte humain pour traiter une insuffisance coronarienne ou une hypertension importante, des doses avantageuses sont comprises entre 0,1 mg et 20 mg par jour.

La présente invention sera mieux comprise à l'aide des exemples suivants qui sont donnés simplement à titre illustratif mais ne sont pas limitatifs de la portée de l'invention.

Dans ces exemples, la relation entre parties en poids et parties en volume correspond à celle entre grammes et millilitres.

#### EXEMPLE 1

Dans 50 parties en volume de 2-méthoxyéthanol, on dissout 1,0 partie en poids de sodium métallique, puis on ajoute 4,53 parties en poids de 2-chloroadénosine. On chauffe le mélange à 130°C pendant 4 heures, après quoi on concentre le mélange réactionnel jusqu'à siccité. On dissout le résidu dans 20 parties en volume d'eau et on ajuste le pH de la solution à 7,0 avec de l'acide acétique pour obtenir un précipité. On dissout le précipité séparé par filtration dans 100 parties en volume d'un mélange méthanol : chloroforme (3:17 en volume) et on fait passer la solution à travers une colonne garnie avec 80 parties en poids de gel de silice. On concentre l'effluent sous pression réduite et on obtient 3,30 parties en poids de 2-( $\beta$ -méthoxyéthoxy)adénosine sous forme de lamelles blanches fondant à 179°C.



## Spectre d'absorption UV

$\lambda_{\text{max}}^{\text{HCl } 0,1\text{N}}$  m/ $\mu$  ( $\epsilon$ ) : 273 ( $11,6 \times 10^3$ ), 248 ( $8,1 \times 10^3$ ) ;

5  $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$  m/ $\mu$  ( $\epsilon$ ) : 266 ( $12 \times 10^3$ ) ;

$\lambda_{\text{max}}^{\text{NaOH } 0,1\text{N}}$  m/ $\mu$  ( $\epsilon$ ) : 266 ( $11,9 \times 10^3$ )

10

## Analyse élémentaire :

Calculé pour  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_6$

C 45,74 % ; H 5,61 % ; N 20,52 %

15 Trouvé : C 45,53 % ; H 5,72 % ; N 20,41 %

EXEMPLE 2

On procède comme dans l'exemple 1, mais on utilise 5,21 parties en poids de 2-bromoadénosine à la place de la 2-chloradénosine et le temps de réaction est de 2 heures. On obtient 3,52 parties en poids de 2-( $\beta$ -méthoxyéthoxy)-adénosine sous forme de lamelles fondant à 179°C.

EXEMPLE 3

On procède comme dans l'exemple 1, mais on utilise 1,0 partie en poids de potassium métallique à la place de sodium métallique. On obtient 3,5 parties en poids de 2-( $\beta$ -méthoxyéthoxy)-adénosine sous forme de lamelles fondant à 179°C.

EXEMPLE 4

Dans 200 parties en volume de 2-méthoxyéthanol, on dissout 2,00 parties en poids de 2-chloroadénosine et 2,00 parties en poids d'hydroxyde de sodium solide, et on chauffe la solution à 120°C pendant 2 heures. On soumet le mélange réactionnel au même traitement d'isolement que dans l'exemple 1 et on obtient 1,1 partie en poids de 2-( $\beta$ -méthoxyéthoxy)adénosine sous forme de lamelles fondant à 179°C.

EXEMPLE 5

On fait réagir 4,5 parties en poids de 2-chloroadénosine, 40 parties en volume de monobutyl éther d'éthylène glycol et 1,0 partie en poids de sodium métallique dans les mêmes conditions que celles décrites dans l'exemple 1.

40

- Après avoir refroidi le mélange réactionnel à 20°C, on ajoute à celui-ci 200 parties en volume de diéthyl éther pour obtenir un précipité. On dissout le précipité séparé par filtration dans 1000 parties en volume de méthanol à 20 %. Après avoir ajusté le pH de la solution à 7,0 avec de l'acide chlorhydrique 1N, on la fait passer sur une colonne de charbon actif (45 parties en poids). On lave la colonne avec 2000 parties en volume d'eau et on l'élue avec un mélange pyridine : éthanol : solution aqueuse concentrée d'ammoniac : eau (50 : 50 : 1 : 49 en volume). On concentre l'éluat jusqu'à siccité et on dissout le résidu dans 20 parties en volume de méthanol, puis on ajoute 200 parties en volume de diéthyl éther. On sépare le précipité résultant par filtration et on obtient 3,5 parties en poids de 2-( $\beta$ -n-butoxyéthoxy)adénosine sous forme de poudre blanche.
- 15 Spectre d'absorption UV

$$\lambda_{\text{max}}^{\text{HCl } 0,1\text{N}} \quad m/\mu (\epsilon) : 273 (11,9 \times 10^3), 248 (8,2 \times 10^3) ;$$

$$20 \quad \lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}} \quad m/\mu (\epsilon) : 266 (12,2 \times 10^3) ;$$

$$25 \quad \lambda_{\text{max}}^{\text{NaOH } 0,1\text{N}} \quad m/\mu (\epsilon) : 267 (12,2 \times 10^3)$$

Analyse élémentaire :

Calculé pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_6$

$$30 \quad \begin{array}{ll} \text{C } 50,12 \% ; \text{ H } 6,57 \% ; \text{ N } 18,27 \% \\ \text{Trouvé : } & \text{C } 49,80 \% ; \text{ H } 6,56 \% ; \text{ N } 18,05 \% \end{array}$$

#### EXEMPLE 6

- Dans un mélange de 30 parties en volume de phénol et 30 parties en volume de dioxane, on dissout 1,0 partie en poids de sodium métallique, puis on ajoute 4,53 parties en poids de 2-ohloroadénosine. On agite le mélange à 120°C pendant 8 heures. Après avoir refroidi le mélange réactionnel à 20°C, on le verse dans 600 parties en volume de diéthyl éther. On sépare le précipité résultant par filtration et on le purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice dans les mêmes conditions que celles indiquées dans l'exemple 1.

On obtient 2,95 parties en poids de 2-phénoxyadénosine sous forme de poudre blanche.

Spectre d'absorption UV

$$5 \quad \lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}} \text{ m}/\mu (\epsilon) : 266 (14,3 \times 10^3)$$

Analyse élémentaire :

Calculé pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_5 \cdot 1/2 \text{CH}_3\text{OH} \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$

10

C 51,56 % ; H 5,24 % ; N 18,22 %

Trouvé : C 51,94 % ; H 4,99 % ; N 17,90 %

#### EXEMPLE 7

15

On dissout 3,0 parties en poids d'hydroxyde de sodium solide dans 300 parties en poids d'éthanol en chauffant, puis on ajoute 4,5 parties en poids de 2-chloroadénosine. On fait bouillir le mélange pendant 3 heures, puis on le concentre jusqu'à siccité sous pression réduite. On dissout le résidu dans 20 parties en

20

volume d'eau et on ajuste le pH de la solution à 7,0 avec de l'acide acétique. On sépare le précipité résultant par filtration et on concentre le filtrat jusqu'à siccité sous pression réduite. On filtre la solution du résidu dans 100 parties en volume de méthanol et on fait passer le filtrat résultant à travers une

25

colonne garnie avec 30 parties en poids de gel de silice. On élue la colonne avec 2000 parties en volume d'un mélange méthanol :

30

chloroforme (1 : 9 en volume). On rejette les 500 premières parties en volume, on réunit toutes les fractions suivantes et on les concentre jusqu'à siccité. On dissout le résidu dans 20 parties en volume de méthanol, puis on ajoute 100 parties en volume de diéthyl éther. On obtient 3,0 parties en poids de 2-éthoxyadénosine sous forme de poudre blanche.

Spectre d'absorption UV

35

$$\lambda_{\text{max}}^{\text{HCl } 0,01\text{N}} : 275, 249 \text{ m}/\mu ;$$

$$\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}} : 268,253 (\text{palier}) \text{ m}/\mu$$

40

## Analyse élémentaire

Calculé pour  $C_{12}H_{17}N_5O_5 \cdot 1/2 H_2O$ 

C 45,00 % ; H 5,66 % ; N 21,87 %

5 Trouvé : C 45,07 % ; H 5,26 % ; N 21,84 %

EXEMPLE 8

On agite à 120°C pendant 10 heures un mélange de 4,5 parties en poids de 2-chloroadénosine, 100 parties en volume de n-propanol et 4,0 parties en poids d'hydroxyde de sodium solide. On soumet le mélange réactionnel au même procédé d'isolement que celui décrit dans l'exemple 7 pour obtenir la 2-n-propoxyadénosine sous forme de poudre blanche.

Spectre d'absorption UV

15

 $\lambda$  HCl 0,01N : 275, 249 m/ $\mu$  ;  
max20  $\lambda$   $H_2O$  : 268, 253 (palier) m/ $\mu$  ;  
max

## Analyse élémentaire

Calculé pour  $C_{13}H_{19}N_5O_5 \cdot 1/2 H_2O$ 

25 C 46,69 % ; H 6,03 % ; N 20,95 %

Trouvé : C 46,80 % ; H 5,53 % ; N 20,85 %

EXEMPLE 9

On chauffe à 100°C pendant 2 heures un mélange de 1 partie en poids de 2-chloroadénosine, 100 parties en volume de n-butanol, 5,0 parties en poids d'hydroxyde de sodium et 0,5 partie en volume d'eau. On concentre le mélange réactionnel jusqu'à siccité sous pression réduite et on dissout le résidu résultant dans 10 parties en volume d'eau. On ajuste le pH de la solution à 7,0 avec de l'acide chlorhydrique 1N et on la concentre jusqu'à siccité sous pression réduite. On extrait le résidu avec 150 parties en volume de 2-méthoéthanol en chauffant et on soumet l'extrait à une chromatographie sur colonne de gel de silice comme dans l'exemple 7 pour obtenir 0,4 partie en poids de 2-n-butoxyadénosine sous forme de poudre blanche. On recristallise ce produit dans l'eau et on

40

obtient 0,3 partie en poids d'aiguilles incolores fondant à 155°C.

Analyse élémentaire

Calculé pour  $C_{14}H_{21}N_5O_5$

5 C 49,55 % ; H 6,24 % ; N 20,64 %

Trouvé : C 49,36 % ; H 6,06 % ; N 20,84 %

On ajoute une solution de 1 partie en poids de la 2-n-butoxy-  
adénosine ainsi obtenue dans 20 parties en volume de méthanol à  
10 3,5 parties en volume d'acide chlorhydrique 1N et on obtient 0,9  
partie en poids de chlorhydrate de 2-n-butoxyadénosine sous forme  
de poudre blanche.

#### EXEMPLE 10

On chauffe à 90°C pendant 1 heure un mélange de 1,0 partie  
15 en poids de 2-chloroadénosine, 100 parties en volume de n-butanol  
et 4,5 parties en poids d'hydroxyde de potassium. On soumet le  
mélange réactionnel au même procédé d'isolement que celui décrit  
dans l'exemple 9 pour obtenir 0,3 partie en poids de 2-n-butoxy-  
adénosine sous forme d'aiguilles incolores fondant à 155°C.

#### EXEMPLE 11

On chauffe à 100°C pendant 2 heures un mélange de 1,0 partie  
en poids de 2-bromoadénosine, 100 parties en volume d'alcool  
amylique, 4 parties en poids d'hydroxyde de calcium et 0,5 partie  
en volume d'eau. On soumet le mélange réactionnel au même procédé  
25 d'isolement que celui décrit dans l'exemple 9 pour obtenir 0,15  
partie en poids de 2-n-pentyloxyadénosine sous forme de poudre  
blanche.

Spectre d'absorption UV

30  $\lambda_{\text{max}}$  HCl 0,01N : 275,249 m $\mu$  ;

$\lambda_{\text{max}}$  H<sub>2</sub>O : 268, 253 (palier) m $\mu$

35 Analyse élémentaire

Calculé pour  $C_{15}H_{23}N_5O_5$

C 50,98 % ; H 6,56 % ; N 19,82 %

40 Trouvé : C 50,69 % ; H 6,66 % ; N 19,91 %

EXEMPLE 12

On dissout 1,0 partie en poids de sodium métallique dans un mélange de 30 parties en volume d'alcool allylique et 50 parties en volume de dioxane, puis on ajoute 5,0 parties en poids de 2-chloroadénosine. On fait bouillir la solution résultante pendant 4 heures. On soumet le mélange réactionnel au même procédé d'isolement que celui décrit dans l'exemple 7 pour obtenir 0,8 partie en poids de 2-allyloxyadénosine sous forme d'aiguilles incolores fondant à 193°C.

## 10 Analyse élémentaire

Calculé pour  $C_{13}H_{17}N_5O_5$ 

C 48,29 % ; H 5,30 % ; N 21,66 %

Trouvé : C 48,41 % ; H 5,48 % ; N 21,73 %

15

EXEMPLE 13

En procédant de la même façon que dans les exemples précédents, on obtient les composés indiqués dans le tableau 3 qui sont des composés nouveaux et utiles correspondant à la formule I.

TABLEAU 3

Composé	Analyse élémentaire			Point de fusion, spectre d'absorption UV
	Formule moléculaire	Calculé %	Trouvé %	
2-(β-ethoxyethoxy)-adénosine	$C_{14}H_{21}N_5O_6 \cdot \frac{1}{2}H_2O$	C 46,15 H 6,09 N 19,23	C 46,02 H 6,07 N 19,05	HCl 0,1N : λ <sub>max</sub> : 273,248 m/μ H <sub>2</sub> O : 266,250 λ <sub>max</sub> (palier) m/μ NaOH 0,1N : λ <sub>max</sub> : 266,250 (palier) m/μ
2-(β-phénoxyethoxy)-adénosine	$C_{18}H_{21}N_5O_6 \cdot \frac{1}{4}H_2O$	C 53,00 H 5,31 N 17,17	C 53,17 H 5,18 N 16,97	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH : 269 mμ λ <sub>max</sub> : 269 mμ (ε=13,8x10 <sup>3</sup> ) C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH : 234 mμ mire
2-(β-hydroxyethoxy)-adénosine	$C_{12}H_{17}N_5O_6 \cdot \frac{1}{2}H_2O$	C 38,71 H 5,94 N 18,81	C 38,86 H 5,64 N 19,15	HCl 0,1N : λ <sub>max</sub> m/μ(ε) : 274(12,0x10 <sup>3</sup> ) 248( 8,4x10 <sup>3</sup> ) H <sub>2</sub> O m/μ(ε) : λ <sub>max</sub> : 266(12,2x10 <sup>3</sup> ) NaOH 0,1N : λ <sub>max</sub> m/μ(ε) : 267(12,4x10 <sup>3</sup> )
2-(m-méthylphénoxy)-adénosine	$C_{17}H_{19}N_5O_5 \cdot H_2O$	C 52,17 H 5,41 N 17,90	C 52,34 H 5,05 N 17,97	Point de fusion : 131°-132°C
2-(p-méthoxyphénoxy)-adénosine	$C_{17}H_{19}N_5O_6 \cdot \frac{1}{2}H_2O$	C 51,25 H 5,05 N 17,58	C 51,58 H 4,84 N 17,26	Point de fusion : 155°-157°C MeOH m/μ(ε) : λ <sub>max</sub> : 252(palier) 267(15,3x10 <sup>3</sup> ) 277(palier)

	2-(o-chlorophénoxy)- adénosine	$C_{16}H_{16}N_5OCl$ $H_2O$	C 46,66 H 4,40 N 17,00	C 46,53 H 4,42 N 16,61	Point de fusion : 148-150°C
5	2-(β-n-heptyloxy- éthoxy)adénosine	$C_{19}H_{32}N_5O_6$	C 53,51 H 7,56 N 16,42	C 53,90 H 7,28 N 16,71	HCl 0,1N : max 273, 247m/u H <sub>2</sub> O : 266 m/u NaOH 0,1N max : 266m/u
10	2-(5-hydroxy-n- hexyloxy)adénosine	$C_{16}H_{25}N_5O_6$	C 50,12 H 6,57 N 18,27	C 49,77 H 6,50 N 18,58	HCl 0,1N : max 247, 274m/u H <sub>2</sub> O : 267m/u NaOH 0,1N max : 266m/u
15	2-(6-hydroxy-n- butoxy)adénosine	$C_{14}H_{21}N_5O_6$	C 47,32 H 5,96 N 19,71	C 47,65 H 6,05 N 19,45	HCl 0,1N : max 273, 246m/u H <sub>2</sub> O : 266 m/u NaOH 0,1N max : 267 m/u
20	2-éthoxyadénosine	$C_{12}H_{17}N_5O_5$ $\frac{1}{2}H_2O$	C 45,00 H 5,66 N 21,87	C 45,07 H 5,26 N 21,84	HCl 0,1N : max 275, 249m/u H <sub>2</sub> O : 268, 253 (palier)m/u
25	2-isopropoxyadénosine	$C_{13}H_{19}N_5O_5$ $\frac{1}{2}H_2O$	C 46,69 H 6,03 N 20,95	C 46,92 H 5,67 N 20,73	HCl 0,1N : max 273, 248m/u NaOH 0,1N : max 267m/u
30	2-n-hexyloxyadénosine	$C_{16}H_{25}N_5O_5$	C 52,30 H 6,86 N 19,06	C 52,71 H 6,54 N 18,83	HCl 0,1N : max 273, 248m/u NaOH 0,1N : max 266 m/u
35	2-crotyloxyadénosine	$C_{14}H_{19}N_5O_5$	C 49,84 H 5,68 N 20,76	C 50,34 H 5,79 N 20,16	Spectre RMN (d <sub>6</sub> -DMSO) : 1,7 (3H, singu- let, méthyle), 4,7 (3H, multi- plet, H <sub>2</sub> , -CH <sub>2</sub> O-), 5,8 (3H, multiplet, H <sub>1</sub> , -CH=CH-)



EXEMPLE 14

Quelques exemples de formulations pratiques dans lesquelles les composés de l'invention sont utilisés comme agents de dilatation des coronaires et/ou agents hypotenseurs sont indiqués

5 ci-dessous. A. Comprimé

	(1) 2-n-butoxyadénosine	20 mg
	(2) lactose	35 mg
	(3) amidon de maïs	150 mg
	(4) cellulose microcristalline	30 mg
10	(5) stéarate de magnésium	5 mg
		<hr/>
		240 mg
		par comprimé

(1), (2), (3), les 2/3 de la quantité de (4) et la moitié de la quantité de (5) sont mélangés intimement, puis le mélange  
15 est granulé. On ajoute le 1/3 restant de (4) et la moitié restante de (5) aux granules et on met ces derniers sous forme de comprimés. Les comprimés ainsi préparés peuvent ensuite être enrobés à l'aide d'un agent de revêtement approprié, par exemple le sucre.

B. Capsule

20	(1) 2-phénoxyadénosine	20 mg
	(2) lactose	102 mg
	(3) cellulose microcristalline	70 mg
	(4) stéarate de magnésium	8 mg
		<hr/>
		200 mg
25		par capsule

(1), (2), (3) et la moitié de la quantité de (4) sont mélangés intimement, puis le mélange est granulé. On ajoute la moitié restante de (4) aux granules et on introduit le tout dans une capsule de gélatine.

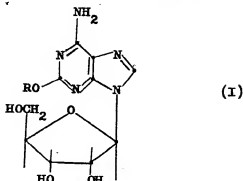
30 C. Injection

	(1) 2-( $\beta$ -méthoxyéthoxy)adénosine	10 mg
	(2) inositol	100 mg
	(3) alcool benzylique	20 mg

Tous les ingrédients sont dissous dans l'eau pour obtenir  
35 2,0 ml de solution de pH 7,5 servant d'injection.

REVENDICATIONS

## 1. Dérivé d'adénosine de formule



dans laquelle R est un groupe alkyle inférieur ne contenant pas moins de 2 atomes de carbone, un groupe polyméthylène  $\omega$ -substitué de formule  $R'O(CH_2)_n$  - où R' est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur ou phényle et  $n$  est un nombre entier compris entre 2 et 6, ou bien un groupe phényle qui peut être substitué par un groupe alkyle inférieur, un groupe alcoxy inférieur ou un atome d'halogène, et sels pharmaceutiquement acceptables de ce dérivé.

2. Dérivé d'adénosine selon la revendication 1, caractérisé par le fait que le sel pharmaceutiquement acceptable est un sel d'acide minéral.

3. Dérivé d'adénosine selon la revendication 2, caractérisé par le fait que le sel d'acide minéral est un chlorhydrate.

4. Dérivé d'adénosine selon la revendication 1, caractérisé par le fait que R est un groupe alkyle inférieur ne contenant pas moins de 2 atomes de carbone.

5. Dérivé d'adénosine selon la revendication 4, caractérisé par le fait que le groupe alkyle inférieur comporte 2 à 6 atomes de carbone.

6. Dérivé d'adénosine selon la revendication 1, caractérisé par le fait que R est un groupe polyméthylène  $\omega$ -substitué de formule  $R'O(CH_2)_n$  - où R' est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur ou phényle et  $n$  est un nombre entier compris entre 2 et 6.

7. Dérivé d'adénosine selon la revendication 6, caractérisé par le fait que R' est un groupe alkyle inférieur pouvant comporter jusqu'à 7 atomes de carbone.

8. Dérivé d'adénosine selon la revendication 6, caracté-

térisé par le fait que  $n$  est égal à 2.

9. Dérivé d'adénosine selon la revendication 1, caractérisé par le fait que R est un groupe phényle qui peut être substitué par un groupe alkyle inférieur, un groupe alcoxy inférieur ou un atome d'halogène.

10. Dérivé d'adénosine selon la revendication 9, caractérisé par le fait que le groupe phényle est substitué par un groupe alkyle inférieur pouvant comporter jusqu'à 7 atomes de carbone.

11. Dérivé d'adénosine selon la revendication 9, caractérisé par le fait que le groupe phényle est substitué par un groupe alcoxy inférieur pouvant comporter jusqu'à 7 atomes de carbone.

12. Dérivé d'adénosine selon la revendication 1, caractérisé par le fait qu'il est la 2-n-propoxyadénosine.

13. Dérivé d'adénosine selon la revendication 1, caractérisé par le fait qu'il est la 2-n-butoxyadénosine.

14. Dérivé d'adénosine selon la revendication 1, caractérisé par le fait qu'il est la 2-n-pentyloxyadénosine.

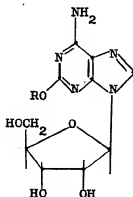
15. Dérivé d'adénosine selon la revendication 1, caractérisé par le fait qu'il est la 2-( $\beta$ -hydroxyéthoxy)adénosine.

16. Dérivé d'adénosine selon la revendication 1, caractérisé par le fait qu'il est la 2-( $\beta$ -méthoxyéthoxy)adénosine.

17. Dérivé d'adénosine selon la revendication 1, caractérisé par le fait qu'il est la 2-( $\beta$ -éthoxyéthoxy)-adénosine.

18. Dérivé d'adénosine selon la revendication 1, caractérisé par le fait qu'il est la 2-( $m$ -méthylphénoxy)-adénosine.

19. Procédé de préparation d'un dérivé d'adénosine de formule



I

- dans laquelle R est un groupe alkyle inférieur ne comportant pas moins de 2 atomes de carbone, un groupe polyméthylène  $\omega$ -substitué de formule  $R'O(CH_2)_n$  - où R' est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur ou phényle et  $n$  est un nombre entier
- 5 compris entre 2 et 6, ou bien un groupe phényle qui peut être substitué par un groupe alkyle inférieur, un groupe alcoxy inférieur ou un atome d'halogène, ou des sels pharmaceutiquement acceptables de ce composé, ce procédé étant caractérisé par le fait qu'on fait réagir une 2-halogéoadénosine avec un composé de
- 10 formule

ROH

(II)

dans laquelle R a la signification indiquée précédemment, en présence d'une base.

20. Procédé selon la revendication 19, caractérisé par
- 15 le fait que le sel pharmaceutiquement acceptable est un sel d'acide minéral.
21. Procédé selon la revendication 20, caractérisé par le fait que le sel d'acide minéral est un chlorhydrate.
22. Procédé selon la revendication 19, caractérisé par
- 20 le fait que la base est une base minérale.
23. Procédé selon la revendication 22, caractérisé par le fait que la base minérale est un hydroxyde de métal alcalin ou de métal alcalino-terreux.
24. Procédé selon la revendication 22, caractérisé par
- 25 le fait que la base minérale est un métal alcalin.
25. Procédé selon la revendication 19, caractérisé par le fait qu'on fait réagir la 2-halogéno-adénosine avec un alcoxyde ou un phénoxyde obtenu à partir du composé de formule II et d'un métal alcalin.
- 30 26. Procédé selon la revendication 19, caractérisé par le fait que la 2-halogéno-adénosine est la 2-chloroadénosine ou la 2-bromoadénosine.
27. Procédé selon la revendication 19, caractérisé par le fait que R est un groupe alkyle inférieur ne comportant pas
- 35 moins de 2 atomes de carbone.
28. Procédé selon la revendication 27, caractérisé par le fait que le groupe alkyle inférieur comporte 2 à 6 atomes de carbone.
29. Procédé selon la revendication 19, caractérisé par
- 40 le fait que R est un groupe polyméthylène  $\omega$ -substitué de formule

$R'O(CH_2)_n$  - où R' est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur ou phényle et  $n$  est un nombre entier compris entre 2 et 6.

30. Procédé selon la revendication 29, caractérisé par le fait que R' est un groupe alkyle inférieur pouvant comporter jusqu'à 7 atomes de carbone.

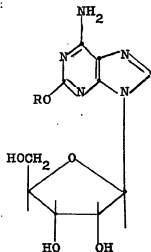
31. Procédé selon la revendication 29, caractérisé par le fait que  $n$  est égal à 2.

32. Procédé selon la revendication 19, caractérisé par le fait que R est un groupe phényle qui peut être substitué par un groupe alkyle inférieur, un groupe alcoxy inférieur ou un atome d'halogène.

33. Procédé selon la revendication 32, caractérisé par le fait que le groupe phényle est substitué par un groupe alkyle inférieur pouvant comporter jusqu'à 7 atomes de carbone.

34. Procédé selon la revendication 32, caractérisé par le fait que le groupe phényle est substitué par un groupe alcoxy inférieur pouvant comporter jusqu'à 7 atomes de carbone.

35. Composition pharmaceutique, caractérisée par le fait qu'elle comporte comme ingrédient actif au moins un dérivé d'adénosine de formule



dans laquelle R est un groupe alkyle inférieur ne comportant pas moins de 2 atomes de carbone, un groupe polyméthylène  $\omega$ -substitué de formule  $R'O(CH_2)_n$  - où R' est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur ou phényle et  $n$  est un nombre entier compris entre 2 et 6, ou bien un groupe phényle qui peut être substitué par un groupe alkyle inférieur, un groupe alcoxy inférieur ou un atome d'halogène, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce

composé, ainsi qu'un excipient pharmaceutiquement acceptable.

36. Composition pharmaceutique selon la revendication 35, caractérisée par le fait que le sel pharmaceutiquement acceptable est un sel d'acide minéral.

5 37. Dérivé d'adénosine selon la revendication 36, caractérisé par le fait que le sel d'acide minéral est un chlorhydrate.